

PREGLED UPORABE MACE (*LEPIDIUM MEYENII*) PRI RAZLIČNIH ZDRAVSTVENIH STANJIH

OVERVIEW OF MACA (*LEPIDIUM MEYENII*) USES IN DIFFERENT HEALTH CONDITIONS

AVTOR / AUTHOR:

Luka Hiti

Špela Gubič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: luka.hiti@hotmail.com

1 UVOD

Maca (*Lepidium meyenii*) je rastlina iz Peruja, ki raste na nadmorskih višinah med 4000 in 4500 m. Spada v družino križnic (Brassicaceae). V Andih jo tradicionalno uporabljajo kot živilo in za povečanje plodnosti. V zadnjih letih jo široko uporabljamo kot prehransko dopolnilo in širše v tradicionalni

POVZETEK

Maca (*Lepidium meyenii*) že tisočletja uživajo kot del prehrane v visokogorskem predelu Andov, pretežno v Peruju, kjer ima vlogo običajnega hranila, uporabljajo pa jo tudi kot pomoč pri različnih težavah. Večina raziskav do leta 2018 potrjuje širok spekter njene uporabe in opravičuje domnevno delovanje kot adaptogen. Velik del raziskav so opravili na živalskih modelih. Raziskave na ljudeh so retrospektivne in proučujejo dolgoročno uživanje mace na splošno dobro počutje in zdravje ali pa sicer so ustrezno načrtovane (kontrolirane in randomizirane), vendar vključujejo premalo preiskovancev. Maco tradicionalno uporabljamo za povečevanje libida in poviševanje energije, vendar na nobenem indikacijskem področju zaenkrat ne izkazuje izrazito močnega delovanja, ampak zmerno pozitivne učinke. Prav tako ne vemo, na kakšen način deluje in katere snovi so za to odgovorne. Najverjetneje gre za sinergistično delovanje mnogih učinkovin. Kljub obejšajočim podatkom, so za natančnejšo opredelitev učinkovitosti potrebne nadaljnje raziskave.

KLJUČNE BESEDE:

adaptogen, dobro počutje, maca, zdravje

ABSTRACT

Maca (*Lepidium meyenii*) has been eaten for millenia as part of the local diet in the high Andean mountain regions, mainly of Peru, where it serves a role of a food and also that of a medicine (as considered by the locals) in some ailments and conditions. Most research done by 2018 confirms the wide spectre of use and justifies the assumed adaptogenic action. Large body of research has been conducted using animal models, while studies done on humans were either retrospective or had been planned well (i.e. were blinded and randomised), but included very few subjects. The traditional use of maca has been to increase libido and energy levels, although the current evidence does not suggest an overly potent activity of it on any indication area but rather moderate effects. There is furthermore little knowledge of how maca exerts its effects and which are the components responsible for its supposed actions. The most likely explanation is that many compounds work synergistically. Notwithstanding the

promising data, additional research is needed to more firmly establish the extent of its efficacy.

KEY WORDS:

adaptogen, health, maca, well-being

ALI STE VEDELI?

- *Maco tradicionalno uvrščamo med prehrano in ne prehranska dopolnila.*
- *Evropska agencija za zdravila (EMA) priznava uporabo izraza adaptogen za ustrezna tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.*

medicini, ker naj bi imela veliko pozitivnih učinkov na zdravje s svojim adaptogenim delovanjem. Za adaptogene je značilno, da so netoksični, normalizirajo telesne funkcije, povečajo odpornost organizma proti stresu, povrnejo homeostazo in v splošnem pozitivno vplivajo na zdravje. V zadnjih dveh desetletjih so se močno povečala finančna vlaganja v znanstvene raziskave glede učinkov mace, predvsem na področju spolne disfunkcije, npr. za povečanje libida. Poznamo preko 13 ekotipov rastline, torej preko 13 populacij iste botanične vrste *Lepidium meyenii*, ki se med seboj razlikujejo v fenotipskih lastnostih zaradi tega, ker uspevajo v različnih okoljih in so izpostavljene različnim okoljskim ter podnebnim razmeram. Najbolj znani ekotipi so rumena, rdeča in črna maca (1). Izključno rdeča naj bi zmanjšala velikost prostate pri posameznikih z benigno hi-

perplazijo prostate, črna maca pa naj bi imela močnejše nevroprotektivno delovanje od rumene (2, 3).

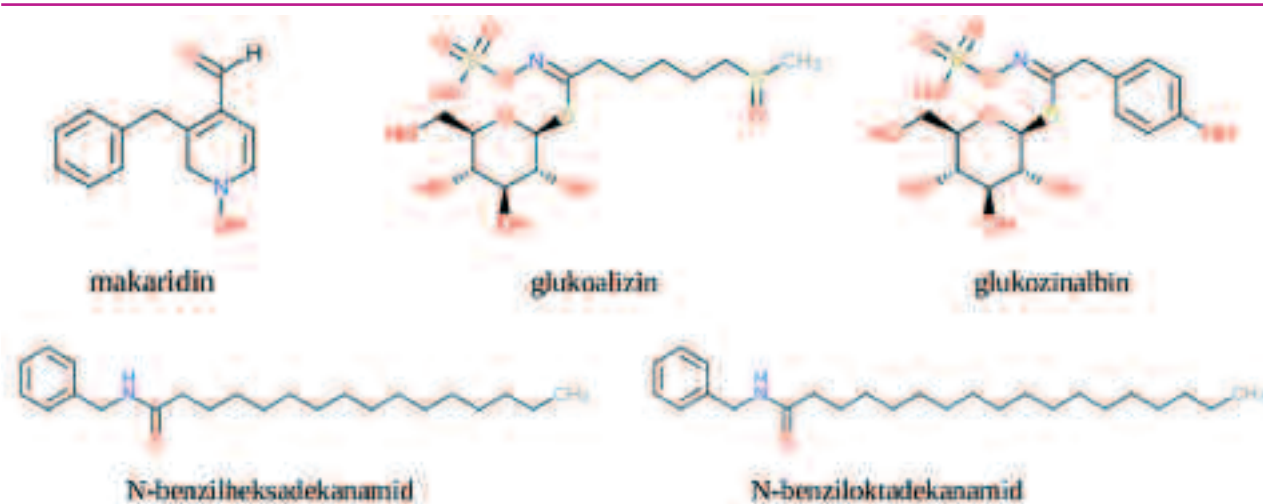
Natančnega mehanizma delovanja mace še ne poznamo. V nekaterih raziskavah so predlagali, da so za biološke učinke odgovorni sekundarni metaboliti, ki jih najdemo izključno v maci, glavni je makaridin (slika 1). V gomolju so prisotne tudi makaenske maščobne kisline, predvsem v obliki makamidov, npr. N-benzil-heksadekanamid, N-benziloktadekanamid in njuni derivati. Med pomembnejšimi za delovanje naj bi bili tudi glukozinolati (recimo glukozinalin, glukozinalbin) (4, 5).

Odmerki mace, uporabljeni v večini kliničnih raziskav, so bili med 1,5 in 3 g posušene rastline dnevno. V raziskavah na živalih so uporabljali večinoma odmerke med 1 in 2 g posušene rastline na kilogram telesne mase dnevno, kar ustreza približno med 15 in 25 g dnevno za ljudi. Ljudje so prejeli predvsem posušeno rastlino, živali pa pogosto tudi vodne, etanolne ali vodno-etanolne izvlečke (preračunano glede na zgoraj omenjene odmerke).

2 PODROČJE UPORABE

2.1 SPOLNA DISFUNKCIJA

Pomanjkanje libida ali druge težave s spolnostjo, kljub temu, da ne povzročajo težav v telesni celovitosti, lahko



Slika 1: Učinkovine v maci.

Figure 1: Active compounds in maca.

bistveno zmanjšajo kakovost življenja in potencialno vodijo v anksioznost, občutek krivde, zaskrbljenost in stres. Spolna disfunkcija ni omejena le na erektilno disfunkcijo oziroma impotenco, ampak jo doživljajo predstavniki obeh spolov. Pri ženskah se kaže kot nizek libido, suhost spolovila, bolečina med spolnim odnosom ali težave z doživljanjem orgazma, pri moških pa kot erektilna disfunkcija, težave z ejakulacijo ali nizek libido.

Skupina raziskovalcev je v sistematičnem pregledu vpliva mace na spolno disfunkcijo v letu 2010 preiskala 17 podatkovnih baz. Vključili so le randomizirane klinične raziskave, ki so vrednotile terapijo z maco v primerjavi s placebom pri zdravih ljudeh ali preiskovancih s spolno disfunkcijo (6). Njihovim zahtevam so ustrezali štiri članki. Prva izmed teh raziskav je pokazala pozitivne učinke mace na indeks IIEF-5 (*international index of erectile dysfunction*) pri pacientih z blago erektilno disfunkcijo v primerjavi s placebo skupino (7). Izsledki iz druge raziskave z zdravimi ženskami v pomenopavznem obdobju in tretje z zdravimi odraslimi moškimi so pokazali blago do zmerno izboljšanje spolne funkcije (za okoli 40 % glede na rezultate vprašalnikov) (8, 9). V četrti, 14-dnevni raziskavi, opravljeni na osmih kolesarjih, se je libido prav tako izboljšal v primerjavi s placebom, vendar minimalno, povprečno z 58,13 na 63,63 točk glede na vprašalnik SDI (*sexual desire inventory*) (10). Nadaljnji klinični raziskavi iz let 2008 in 2015 glede vpliva mace na spolno disfunkcijo kot posledico antidepresivnega zdravljenja sta pokazali blago izboljšanje pri preiskovancih, ki so prejeli maco, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (11, 12).

V raziskavi na desetih bolnikih z erektilno disfunkcijo so pokazali statistično pomembno povečanje motilitete semenske tekočine in normalne morfologije spermijev, ne pa tudi koncentracije in števila le-teh (13). Predhodna raziskava brez kontrolne skupine je pokazala povečanje koncentracije in motilitete semenske tekočine ter števila spermijev na devetih zdravih preiskovancih (14). Raziskave na podganah so prav tako pokazale, da maca stimulira spermatogenezo (15-17). Po drugi strani pa so v dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi na zdravih moških prišli do rezultatov, da ni statistično pomembnih razlik med proučevanimi parametri semenske tekočine med placebo skupino in skupino, ki je prejela maco (18).

Povzemamo, da rezultati večine raziskav kažejo sposobnost mace za blago do zmerno izboljšanje spolne funkcije, predvsem libida in impotence. Učinki so bolj vidni po daljšem času jemanja (nekaj mesecev) in učinkovit odmerik naj bi bil vsaj 3 g na dan (7-9, 11). Dokazi o vplivih mace na izboljšanje kakovosti in količine semenske tekočine pa

niso dovolj enotni, da bi lahko trdili, da maca izboljša parametre na ravni semenske tekočine.

2.2 ANKSIOZNOST IN DEPRESIJA

V spekter adaptogenega delovanja, ki ga pripisujejo maci, spada tudi blago antidepresivno in anksiolitično delovanje. Raziskava, opravljena na miših, je pokazala značilno antidepresivno delovanje rumene, rdeče in črne mace v primerjavi s placebom (19). Nadaljnje raziskave na pomenopavzalnih ženskah so to potrdile, in sicer so opravili dve randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani raziskavi. Glede na vprašalnike, ki so jih ženske reševale pred in med testiranjem ter po njem, je terapija z maco zmerno znižala občutek anksioznosti za 30,8 % v primerjavi z začetnimi vrednostmi in za 27,3 % v primerjavi s placebom. Podobno so ocenile depresivnost z manjšimi vrednostmi, in sicer je prišlo do 28,9-odstotnega zmanjšanja v primerjavi z občutkom depresivnosti pred začetkom testiranja in 26,8-odstotnega v primerjavi s placebom (20,21). Točnega mehanizma delovanja ne poznamo, vendar predvidevajo, da imajo pomembno vlogo kvercetin in antocianini (19).

2.3 RAVNOVESJE HORMONOV

V raziskavah na miših in podganah maca ni pokazala vpliva na serumske koncentracije estradiola (22-24). V nadaljnji raziskavi so ovrednotili dolgoročni vpliv etanolnega izvlečka mace na serumske koncentracije hormonov na podganah in učinek primerjali z dietilstilbestrolom. Po 28-tedenski aplikaciji se serumske koncentracije estradiola niso bistveno razlikovale med skupinama, so pa majhni odmerki povišali serumsko raven estradiola in preprečili porast serumskega folikle spodbujajočega hormona (FSH) (25). Prišli so do zaključka, da maca dolgoročno modulira ravnovesje hormonov, saj zmanjšuje serumsko koncentracijo FSH, in bi jo lahko uporabljali za zdravljenje pomenopavzalnih žensk. V nasprotju s tem pa je klinična raziskava na ljudeh pokazala, da maca nima vpliva na serumske koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), FSH, estradiola, testosterona, ščitnico spodbujajočega hormona in prostega tiroksina, kar podpirajo tudi nekatere prejšnje raziskave na podganah, ljudeh in raziskave *in vitro* (26-29). Spet nasprotno so raziskave Oshima in sodelavcev pokazale povišane ravni progesterona pri samicah in testosterona pri samcih miši (30), Uchiyama in sodelavci pa so odkrili značilno izboljšanje (torej zvišanje) ravni LH pri samicah miši (31).

Zaenkrat torej težko zaključimo, ali in kako maca vpliva na hormonsko ravnovesje, saj so si rezultati različnih raziskav nasprotujoči.

2.4 SPLOŠNA ENERGIJA

Maco tradicionalno uporabljajo zaradi domnevnega pozitivnega učinka na energijo (32). Večino raziskav so opravili na miših in podganah, pri katerih se je pokazalo, da maca zmerno poveča vzdržljivost. Mehanizma podobno kot pri drugih učinkih zaenkrat še ne poznamo, vendar pa je, glede na to, da vzdržljivost povečujejo tako hidrofilni kot lipofilni izvlečki mace, zelo verjetno, da gre za sinergistično delovanje več učinkovin (33, 34). Raziskovalci predvidevajo, da je za povečanje vzdržljivosti odgovorno zmanjšanje oksidativnega stresa zaradi velike vsebnosti antioksidantov (33). Opravili so tudi raziskavo na majhnem številu športnikov, kjer so po 60 dneh jemanja mace ugotovili kar 10,3-odstotno povečanje maksimalne aerobne kapacitete, ki je merilo sposobnosti pljuč za preskrbo krvi s kisikom (35).

2.5 METABOLNI SINDROM, ATEROSKLEROZA IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni in umrljivost, prisoten pa je približno v tretjini populacije v ZDA in EU. Zanj so značilni abdominalna debelost, povišan krvni pritisk, hipertrigliceridemija, zmanjšane serumske vrednosti HDL, zmanjšana občutljivost na inzulin ter povišane ravni glukoze v krvi.

Maca naj bi pozitivno vplivala tudi na našete parametre, in sicer so pri podganah odkrili 50-odstotno znižanje glikemije in 22-odstotno zvišanje ravni inzulina v krvi v primerjavi s kontrolo (36). Pri podganah so odkrili še, da rahlo znižuje serumske ravni VLDL, LDL in celokupnega holesterola (37). Potencialen mehanizem delovanja je zmanjševanje oksidativnega stresa zaradi velike vsebnosti polifenolov in zaviranje razgradnje polisaharidov v prebavnem traktu zaradi zaviralnega delovanja na encima α -glukozydazo in α -amilazo, kar zaradi upočasnjene absorpcije vodi do manjših plazemskih koncentracij glukoze (38). Zaviralni učinek je sicer precej šibek, vendar domnevajo, da lahko v kombinaciji z drugimi prijemališči pozitivno vpliva na krvne parametre. Vplivov na prej omenjene vrednosti niso odkrili, je pa prišlo do znižanja diastoličnega krvnega tlaka (21).

Nadalje so v raziskavi na prebivalcih Andov odkrili šibko antiaterogeno delovanje. Za prebivalce z visokih nadmorskih višin je namreč značilno, da imajo povečane koncentracije hemoglobina v krvi, kar vodi do večjega oksidativnega stresa, hitrejšega staranja ter zgodnejšega nastanka s starostjo povezanih bolezni, obenem pa je za njih značilna tudi povišana serumska koncentracija provnetnega interleukina 6 (IL-6). V eni izmed raziskav so ovrednotili, ali uživanje mace vpliva na nivo serumskega IL-6 (pri čemer majhne vrednosti IL-6 pomenijo nižji sistolični krvni tlak, manjšo koncentracijo estradiola in testosterona ter boljši zdravstveni status). Ugotovili so, da imajo posamezniki, ki se prehranjujejo tudi z maco, statistično manjše vrednosti serumskega IL-6, testosterona in estradiola, premosorazmerno s količino in časovnim intervalom uživanja mace (39).

2.6 OSTEOPOROZA

V raziskavi, kjer so z vprašalniki vrednotili kakovost življenja prebivalcev Andov v odvisnosti od uživanja mace, so ocenjevali vpliv mace na pogostost zlomov. Ugotovili so, da so zlomi prisotni v 3,3 % pri ljudeh, starejših od 40 let, ki uživajo maco, v primerjavi z 8,6 % pri tistih, ki je ne uživajo. Podobno je tveganje za zlom zaradi padca 1,4-krat večje pri ljudeh, ki ne uživajo mace (12 % napram 8,5 %) (40). Mehanizma delovanja ne razumemo povsem, domnevajo, da gre za več potencialnih prijemališč, med drugim preko interakcij z estrogenskimi receptorji, z delovanjem na sistem hipotalamus-hipofiza ali pa zaradi antioksidativnega delovanja polifenolov. Učinkoviti sta zgolj rdeča in črna maca (41, 42). Raziskave na podganah, ki so jim odstranili ovarije, da bi posnemali stanje menopavze, so prav tako pokazale sposobnost mace, da prepreči izgubo kostne mase zaradi pomanjkanja učinkov estrogena (42, 43). Pozitivne učinke na kosti izkazujejo zgolj rdeča in črna maca (41, 42).

2.7 BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE

Benigna hiperplazija prostate povzroča pogostejšo potrebo po uriniranju, hkrati pa otežuje začetek uriniranja in prispeva k slabšemu pretoku urina. Vzrokov za njen nastanek še ne poznamo, vemo pa, da je vpleteno pretirano delovanje testosterona in da verjetnost za njen razvoj z leti narašča. V 20 % je prisotna pri moških med 40. in 50. letom in v 90 % nad 80. letom (44). Pri resnejših simptomih jo zdravimo z zaviralci adrenergičnih receptorjev podtipa α 1 (npr. terazosin) ali zaviralci encima 5 α -reduktaze (npr. finasterid). Rdeča maca, ne pa tudi rumena in črna, izkazuje pozitivne



učinke na velikost prostate brez vpliva na androgene receptorje in nivo testosterona ter je po učinkovitosti primerljiva s finasteridom (3, 45, 46). Raziskave kažejo, da je za takšno delovanje verjetno odgovoren benzil glukozinolat, katerega mehanizem je zaenkrat še nepoznan, hkrati pa so ugotovili, da ima kombinacija z likopenom, ki zmanjša izražanje encima 5 α -reduktaze, sinergistično delovanje (47). Dosedanje raziskave so izvedli le na podganah in miših.

2.8 NEVROPROTEKTIVNO DELOVANJE

Maca izkazuje tudi šibko do zmerno nevroprotektivno delovanje, in sicer se je v *in vitro* raziskavah ter živalskih modelih (zlasti miših) pokazalo, da ima najmočnejši učinek črna maca (2). Nevroprotektivno delovanje so ocenjevali s poskusi, v katerih so z različnimi snovmi, kot so skopolamin, etanol in vodikov peroksid, prizadeli delovanje nevronov in ocenjevali, kakšen vpliv ima dodatek črne mace pri pomnjenju (48, 49, 50). V poskusih na miših so se te bolje odrezale na testih kognitivnih sposobnosti, v poskusu *in vitro* pa je dodatek izvlečka črne mace sorazmerno z odmerkom zmanjšal toksično delovanje vodikovega peroksida na izolirane nevrone jastoga. Mehanizem delovanja ostaja neznan, potencialnih aktivnih spojin, odgovornih za delovanje, pa je najverjetneje več, ker so tako vodni kot etanolni izvlečki črne mace izkazali primerljivo nevroprotektivno delovanje (49, 50). V zadnjem času se znanstveniki osredotočajo na mehanizem nevroprotektivnega delovanja macamidov, tj. poseben razred sekundarnih metabolitov, ki so kemijsko benzilamidi dolgoveržnih maščobnih kislin. Makamidi naj bi delovali kot analogi anandamida in imeli pozitiven učinek zaradi agonističnega delovanja na receptorje CB1 ter aktivacije PPAR α , kar so dokazali tako *in vitro* kot tudi *in vivo* (51). Najverjetneje je nevroprotektivno delovanje posledica delovanja na različne tarče.

3 SKLEP

Maca ima klinično dokazano blago do srednje močno delovanje za dvig libida in spolne funkcije, blago deluje tudi anksiolitično in antidepresivno. Za ti indikaciji obstaja največ dokazov delovanja, vendar so raziskave narejene na prejemnem vzorcu ljudi. Da bi lahko trdili, da maca modulira ravnovesje hormonov, bi morali izvesti dodatne preiskave,

saj dosedanje dajejo nasprotujoče si rezultate. Ker so bile do zdaj na področju vpliva mace na serumske koncentracije IL-6 in na prisotnost zlomov raziskave na ljudeh narejene zgolj na prebivalcih Andov, bi to morali potrditi tudi v nadaljnjih raziskavah na večji populaciji ljudi, ki ne živijo v visokogorju. Zlasti za vplive mace na metabolni sindrom, energijo, zdravljenje benigne hiperplazije prostate in nevroprotektivno delovanje so potrebne nadaljnje raziskave na ljudeh, raziskave na živalih pa zaenkrat vsekakor dajejo obetajoče rezultate.

4 LITERATURA

1. Gonzales GF. *Ethnobiology and Ethnopharmacology of Lepidium meyenii (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:193496.
2. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. *Effect of three different cultivars of Lepidium meyenii (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. BMC Complement Altern Med.* 2006 Jun;6:23.
3. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, et al. *Red maca (Lepidium meyenii) reduced prostate size in rats. Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jan;3:5.
4. McCollom MM, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE, Gafner S. *Analysis of macamides in samples of Maca (Lepidium meyenii) by HPLC-UV-MS/MS. Phytochem Anal.* 2005 Nov-Dec;16(6):463-9.
5. Yábar E, Pedreschi R, Chirinos R, Campos D. *Glucosinolate content and myrosinase activity evolution in three maca (Lepidium meyenii Walp.) ecotypes during preharvest, harvest and postharvest drying. Food Chemistry.* 2011 Aug;127(4):1576-83.
6. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E. *Maca (L. meyenii) for improving sexual function: a systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2010 Aug;10:44.
7. Zenico T, Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. *Subjective effects of Lepidium meyenii (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. Andrologia.* 2009 Apr;41(2):95-9.
8. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. *Beneficial effects of Lepidium meyenii (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1157-1162.
9. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gonez C, et al. *Effect of Lepidium meyenii (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. Andrologia.* 2002 Dec;34(6):367-372.
10. Stone M, Ibarra A, Roller M, Zangara A, Stevenson E. *A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. J Ethnopharmacol.* 2009 Dec;126(3):574-6.



11. Dording CM, Fisher L, Papakostas G, Farabaugh A, Sonawalla S, Fava M, Mischoulon D. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS Neurosci Ther.* 2008 Fall;14(3):182-91.
12. Dording CM, Schettler PJ, Dalton ED, Parkin SR, Walker RSW, Fehling KB, Fava M, Mischoulon D. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Maca Root as Treatment for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:949036.
13. Tancara MSEBQ, Cortez J, Velez G, Salcedo Y, Salinas AM, Carvajal R. Effect of the *Lepidium meyenii* (Maca) on the spermatogenesis and the spermatid quality of subjects with diagnosis of infertility: study of cases. *BIOFARBO.* 2010;18:61-70.
14. Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian Journal of Andrology.* 2001 Dec;3:301-3.
15. Gonzales GF, Gonzales-Castañeda C, Gasco M. A mixture of extracts from Peruvian plants (black maca and yacon) improves sperm count and reduced glycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2013 Sep;23(7):509-518.
16. Clément C, Kneubühler J, Urwyler A, Witschi U, Kreuzer M. Effect of maca supplementation on bovine sperm quantity and quality followed over two spermatogenic cycles. *Theriogenology.* 2010 Jul;74(2): 173-183.
17. Lavana A, Vazquez R, Palma-Irizarry M, Orihuela A. Effect of supplementation with maca (*Lepidium meyenii*) in libido and semen characteristics in hair sheep rams (*Ovis aries*). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2013;12(3):238-242.
18. Melnikovova I, Fait T, Kolarova M, Fernandez EC, Milella L: Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 324369.
19. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006 Jun;6:23.
20. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause.* 2008 Nov-Dec;15(6):1157-62.
21. Stojanovska L, Law C, Lai B, Chung T, Nelson K, Day S, et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2015 Feb;18(1):69-78.
22. Oshima M, Gu Y, Tsukada S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17 β , progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2003;65(10):1145-1146.
23. Clément C, Diaz Grados DA, Avula B, Khan IA, Mayer AC, Ponce Aguirre DD, et al. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2010 Apr;90(5):861-9.
24. Cicero AFG, Bandieri E, Arletti R. *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *Journal of Ethnopharmacology.* 2001 May;75(2-3):225-9.
25. Zhang Y, Yu L, Jin W, Ao M. Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. *Indian J Pharmacol.* 2014 Jul-Aug;46(4):416-9.
26. Melnikovova I, Fait T, Kolarova M, Fernandez EC, Milella L. Effect of *Lepidium meyenii* Walp. on Semen Parameters and Serum Hormone Levels in Healthy Adult Men: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:324-369.
27. Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF: Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia.* 2007 Aug;39(4):151-8.
28. Gonzalez GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *The Journal of Endocrinology.* 2003 Jan;176(1):163-8.
29. Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A, et al. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006 Apr ;104(3):415-7. 30. Oshima M, Gu Y, Tsukada S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17 β , progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2003;65(10):1145-1146.
31. Uchiyama F, Jikyo T, Takeda R, Ogata M. *Lepidium meyenii* (Maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2014;151(2):897-902.
32. Shin SH, Park DS, Jeon JH, Joo SS. Gelatinized and Fermented Powders of *Lepidium meyenii* (Maca) Improve Physical Stamina and Epididymal Sperm Counts in Male Mice. *AGRIS.* 2010;23(4):283-289.
33. Choi EH, Kang JI, Cho JY, Lee SH, Kim TS, Yeo IH, et al. Supplementation of standardized lipid-soluble extract from maca (*Lepidium meyenii*) increases swimming endurance capacity in rats. *Journal of Functional Foods.* 2012 Apr;4(2):568-573.
34. Zheng BL, He K, Hwang ZY, Lu Y, Yan SJ, Kim CH, et al. Effect of Aqueous Extract from *Lepidium meyenii* on Mouse Behavior in Forced Swimming Test. *ACS Symposium Series.* 2001 Dec;803:258-268.
35. Ronceros G, Ramos W, Garmendia F, Arroyo J, Gutiérrez J. Eficacia de la maca fresca (*Lepidium meyenii* walp) en el incremento del rendimiento físico de deportistas en altura. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2005; 66(4):269-273.
36. Rodrigo ME, Valdivieso R, Suárez S, Orondo R, Oré R. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. *An Fac med.* 2011 Jan;72(1):7-11.
37. Vecera R, Orolin J, Skottova N, Kazdova L, Olivarik O, Ulrichova J, et al. The influence of maca (*Lepidium meyenii*) on antioxidant status, lipid and glucose metabolism in rats. *Phytomedicine.* 2007 Jun;14(7-8):460-4.
38. Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresour Technol.* 2010 Jun;101(12):4676-89.
39. Gonzales GF, Gasco M, Lozada. Role of maca (*Lepidium meyenii*) consumption on serum interleukin-6 levels and health status in populations living in the Peruvian central Andes over

- 4000 m of altitude. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013 Dec;68(4):347-51.
40. Gonzales GF. Maca: Del alimento perdido de los Incas al milagro de los Andes: Estudio de seguridad alimentaria y nutricional. *Segurança Alimentar e Nutricional.* 2010 Jan;17(1):16-36.
 41. Gonzales GF, Villaorduña L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública.* 2014;31(1):100-110.
 42. Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, Gonzales GF. Effects of Different Varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on Bone Structure in Ovariectomized Rats. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine.* 2010;17(3):137-143.
 43. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(1-2):274-9.
 44. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Rev Urol.* 2005; 7(9):3-14.
 45. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Gonzales-Castañeda C, Guajardo-Correa E, Orihuea PA, Gonzales GF. N-Butanol and Aqueous Fractions of Red Maca Methanolic Extract Exerts Opposite Effects on Androgen and Oestrogens Receptors (Alpha and Beta) in Rats with Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9124240.
 46. Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine.* 2007 Aug;14(7-8):460-4.
 47. Zou Y, Aboshora W, Li J, Xiao T, Zhang L. Protective Effects of *Lepidium meyenii* (Maca) Aqueous Extract and Lycopene on Testosterone Propionate-Induced Prostatic Hyperplasia in Mice. *Phytother Res.* 2017 Aug;31(8):1192-1198.
 48. Pino-Figueroa A, Nguyen D, Maher TJ. Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca). *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jun;1199:77-85.
 49. Rubio J, Yucra S, Gasco M, Gonzales GF. Dose-response effect of black maca (*Lepidium meyenii*) in mice with memory impairment induced by ethanol. *Toxicol Mech Methods.* 2011 Oct;21(8):628-34.
 50. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen SL, Gonzales GF. Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. *Food Chem Toxicol.* 2007 Oct;45(10):1882-90.
 51. Gugnani KS, Vu N, Rondón-Ortiz AN, Böhlke M, Maher TJ, Pino-Figueroa AJ. Neuroprotective activity of macamides on manganese-induced mitochondrial disruption in U-87 MG glioblastoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 Feb;340:67-76.